

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg
Taotluse number	1593
Kuupäev	07.2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb glofitamabi monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide raviks, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida (alates kolmandasse raviritta). Taotletav näidustus vastab ravimi Columvi näidustusele¹.

Difuusne B-suurrakk-lümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide (NHL) histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-50% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. See on agressiivne lümfoom, mille ravita jätmine lõpeb enamasti kiiresti surmaga. Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020“ andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011-2015 kokku 470 DLBCL-i esmasjuhtu (keskmiselt 94 esmasjuhtu aastas) ja aastatel 2016-2020 490 esmasjuhtu (keskmiselt 98 esmasjuhtu aastas). DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat. Esmavaliku ravi korral on 5-aasta elulemuse määr DLBCL-i patsientidel ligikaudu 60-70%, kuid kuni pooled (20-50%) patsientidest muutuvad ravile allumatuks või neil tekib retsidiiv (nn r/r DLBCL patsiendid). Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse (r/r DLBCL) korral on elulemus enamasti madal.

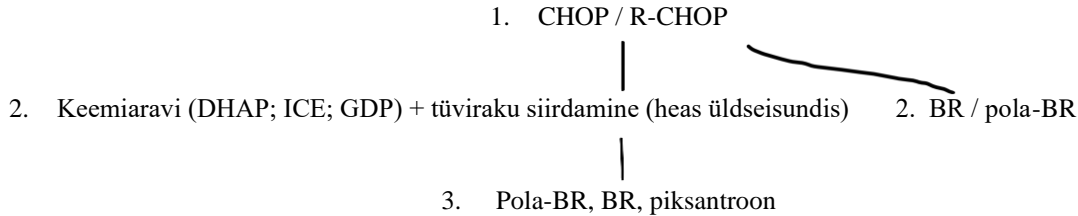
Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav järgmine ravi:

- esimene ravirida: CHOP või kombinatsioon rituksimabiga R-CHOP (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisolooniga). Terveneb umbes 60% patsientidest. Enamus esmavaliku ravi järgseid DLBCL-i retsidiive tekib esimese 24 kuu jooksul ravi algusest. Patsientidel, kellel 24 kuud pärast esmase ravi algust haiguse progressiooni ei esine, on elulemus kliiniliselt sama kui üldpopulatsioonis ja nende remissoon on eeldatavalt püsiv;
- teine ravirida: noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja seejärel konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega (*autologous stem cell transplant*, ASCT), millega võib lümfoomist tervistuda 30-40% ravitud patsientidest. Siirdamisjärgselt kirjeldatakse siiski haiguse retsidiive kuni 50% juhtudel. Vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel (vanuse, kaasuvate haiguste tõttu) kasutatakse teises ravireas ka rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni (BR) ning rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (pola-BR);

¹ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/columvi-epar-product-information_et.pdf

- kolmas ravirida: piksantroon, BR, pola-BR. Hetkel tõhusaim ravi on 3. reas rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsioon. Teised kombinatsioonid (BR, piksantroon) sisuliselt palliatiivsed.

Joonis 1. DLCBL ravi Eestis.



Keemiaravi, sh piksantroon ja BR, on patsientidele kättesaadav ravimiteenuse 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur“ kaudu. 2023. a kasutas seda teenust 366 ravikindlustatud ja Tervisekassa tasus kokku ca 810 000 eurot. Siia hulka kuuluvad ka teised NHL-id. Polatuzumabvedotiin lisati ravimiteenusena 418R „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg“ tervishoiuteenuste nimekirja 2024. aastal. Seni (seisuga 23.07.2024) on seda teenust kasutanud 11 ravikindlustatud ja Tervisekassa on tasunud ravi eest 392 182 eurot (tegelik kulu konfidentsiaalse hinnaga 268 606,12 eurot).

NCCN (v2.2024)² DLCBL ravijuhis soovitab (kõik 2A soovitused) kolmandas ravireas kasutada järgmisi ravivõimalusi:

1. CD19-vastane CAR-T-raku ravi (kui ei ole eelnevalt kasutatud): aksikabtagentsiloleutseel, lisokabtageenmaraleutseel, tisageenlekleutseel);
2. bispetsiifiline T-rakke kaasav ravi (pärast vähemalt kahte süsteemse ravi rida, sh patsientidel, kelle haigus progresseerub pärast siirdamist või CAR T-raku ravi): eporitamab, glofitamab;
3. lonkastuksimabtesiriin;
4. selineksoor (sh patsientidel, kelle haigus progresseerus pärast siirdamist või CAR T-raku ravi).

BR ja piksantroon ei ole soovitatud, Pola-BR on soovitatud alates teisest ravireast.

ESMO³ ravijuhis on aastast 2015 ja aegunud.

Glofitamabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud käimasolevas mitmekeskuselises avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga I/II faasi uuringus NP30179 (NCT03075696). Uuringu I faasis hinnati glofitamabi ohutust, farmakokineetikat ja maksimaalset talutavat annust r/r B-lümfotsütaarse NHL-iga patsientidel. II faasi üheharulises uuringus hinnatakse glofitamabi monoteeraapia ohutust ja efektiivsust DLBCL-iga patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini. Dickinson et al artiklis kajastatud andmed on esitatud seisuga 14.03.2022, mil jälgimisaja mediaan oli 12,6 kuud (vahemik: 0,1-22,1). Viimased erialakongressidel publitseeritud andmed on seisuga 16.01.2023 jälgimisaja mediaaniga 21,2 kuud (vahemik: 0-34). Uuringusse

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47184-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47184-6/pdf)

kaasati 155 raskesti ravitavat DLBCL patsienti, kellest enam kui pooltel oli IV staadiumi kasvaja, 42%-l suure kasvajamassiga haigus, 58%-l primaarselt refraktaarne haigus ja 86%-l refraktaarsus viimasele eelnenud ravile. Iga kolmas patsient oli saanud CAR-T-raku ravi ja iga viies patsient läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise. Kõikide patsientide ECOG oli 0-1. Patsientidele manustati glofitamabi 12 tsüklit või kuni haiguse progressiooni või ravile allumatu toksilisuse tekkimiseni. Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat - sõltumatu hindamiskogu poolt (IRC) hinnatud täieliku ravivastuse määra - eeldefineeritult täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga, 20%-lise täieliku ravivastusega, mis oli eelnevalt leitud 19 r/r DLBCL uuringu meta-analüüsil. 12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral saavutas IRC hinnangul täieliku ravivastuse 61 glofitamabi monoterapiaga ravitud patsienti ehk 39% patsientidest (95% CI 32–48). Teisesteks tulemusnäitajateks olid ka IRC hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). PFS väärtuseks saadi 4,9 kuud, 12 kuul oli PFS 37%. OS mediaaniks saadi 11,5 kuud ja 12 kuul oli OS 50%. 24 kuu vaheanalüüsis oli täieliku ravivastuse saanud patsientidest (39%) elus veel 90% ja progressioonivaba 80%.

Kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoterapia on tõhusam ka enamuse Eestis kasutatavatest r/r DLBCL 3+ raviliini alternatiividest (piksantroon ja BR), Pola-BR ravi tõhusus sarnaneb glofitamabiga:

Võrdlusravi (andmete allikas)	Võrdlus- meetod	HR hindamise meetod	MAIC / PSA baasstsenaariumi glofitamab vrs võrdlusravi võrdluse tulemused	
			OS	PFS
Piksantroon Eyre 2016 (n=90) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,325 (0,229 – 0,462)	0,426 (0,312 – 0,582) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,379 (0,239 – 0,585)	0,446 (0,300 – 0,675) [INV]
BR Hong 2018 (n=58) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,534 (0,374 – 0,762)	0,677 (0,481 – 0,953) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,573 (0,436 – 0,742)	0,644 (0,486 – 0,839) [INV]
BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=161)	0,54 (0,32 – 0,94)	0,59 (0,36 – 0,96) [INV] 0,71 (0,42 – 1,20) [IRC]
Pola-BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=233)	0,94 (0,67 – 1,33)	0,95 (0,70 – 1,29) [INV] 0,97 (0,71 – 1,33) [IRC]
		Optimaalne paaride sobitamine pluss ühismuutuja kohandamine (n=84 Glofitamab, 84 Pola-BR)	0,71 (0,46 – 1,13)	0,72 (0,50 – 1,15) [INV] 0,73 (0,50 – 1,17) [IRC]
		IPTW (ESS = ~129 Glofitamabi ja ~56,9 Pola-BR jaoks)	0,84 (0,57 – 1,26)	0,93 (0,66 – 1,31) [INV] 0,91 (0,64 – 1,28) [IRC]

CI - usaldusvahemik; ESS – efektiivne valimi suurus (*effective sample size*); HR – riskitiheduste suhe; INV – uurijate hinnatud; IPTW – ravi kaalumise pöördvõrdeline tõenäosus (*inverse probability of treatment weighting*); IRC – sõltumatu hindamiskogu; MAIC - sobitatud-kohandatud kaudne võrdlus (*matching-adjusted indirect comparison*); OS – üldine elulemus; PFS – progressioonivaba elulemus; PSA - tõenäosuspõhine analüüs (*propensity score analysis*).

Glofitamabi kasu võrdlustulemused on tähistatud rohelisega.

Põhiuuring on veel käimas ja seal osales vähe patsiente, samas on tulemused haiguse iseloomu arvestades paljulubavad. Agressiivne lümfoom retsidiveerub enamasti kahe aastaga. Tervistunuks saab patsiendi lugeda peale viite aastat.



2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimpreparaatide Columvi 2,5 mg N1 ja Columvi 10 mg N1 konfidentsiaalne hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on vastavalt [redacted] eurot ja [redacted] eurot, mis teeb glofitamabi 1 ml hinnaks 300,75 eurot. Columvit tuleb manustada intravenoosse infusioonina vastavalt annuse järkjärgulise suurendamise skeemile kuni soovitatava annuseni 30 mg, kokku manustatakse ravimit 12 tsükli, põhiuuringu järgi oli patsientide mediaantsükli arv 5:

Ravitsükkel, päev		Columvi annus	Infusiooni kestus
1. tsükkel (eelravi ja annuse järkjärguline suurendamine)	1. päev	Eelravi obinutuzumabiga ¹	
	8. päev	2,5 mg	4 tundi ²
	15. päev	10 mg	
2. tsükkel	1. päev	30 mg	2 tundi ³
3. kuni 12. tsükkel	1. päev	30 mg	

Esimene tsükkel (12,5 mg) maksab Tervisekassale [redacted] eurot, edaspidi on tsükli hinnaks [redacted] eurot. Seega maksab ühe patsiendi 5 ravitsükli Tervisekassale [redacted] eurot ja 12 ravitsükli [redacted] eurot. Lisaks tuleb patsientidele enne Columviga ravi alustamist teostada eelravi obinutuzumabiga, üksikannus 1000 mg. Hetkel on obinutuzumab Eestis rahastatud ravimiteenustega 256R ja 257R follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia näidustustel, seega glofitamabi ühekordse eelravi jaoks oleks vajalik obinutuzumabi kasutamise lubamine ka r/r DLBCL näidustusel. Obinutuzumabi 1 mg hind on hetkel teenuste 256R ja 257R korral 3,71 eurot, seega 1000 mg annus maksab Tervisekassale 3710 eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁴ toetab glofitamabi kasutamist vastavalt ravimi näidustusele juhul kui ravimile pakutakse sobiv allahindlus. Kuigi põhiuuringus puudus võrdlusrühm, anti toetav otsus kaudsete uuringute põhjal, mis näitasid, et glofitamabi ravi võiks olla võrdväärne Pola-BR raviga ning parem kui BR. Aksikabtagentsiloleutseelist oli glofitamab tulemustes kehvem, kuid leiti, et see erinevus võis tulla uuringute erinevast ülesehitusest. Üheks kitsaskohaks mudelis peeti kolm aastat progressiooni vaba olnud patsientide liigsuremuse protsenti võrreldes tavapopulatsiooniga. Taotleja kasutas protsendina 9%, kuid hindajate arvates oli see liialt optimistlik ja oli kohane kasutada 41%. Lisaks eelistati mudelis kasutada kohordi keskmist vanust. Pola-BR ja BR-iga võrdluses jäi ICER QALY < 30 000£ ning leiti, et taotleja pakutud hinnalanguse juures saab pidada glofitamabi kasutamist kulutõhusaks.

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927>

Kanada (CADTH)⁵ toetab samuti glofitamabi kasutamist vastavalt ravimi näidustusele patsientidel, kes on eelnevalt saanud CAR-T rakuravi või kellele CAR-T rakuravi on vastunäidustatud või kes on sellest keeldunud, tingimusel, et ravimile pakutakse sobiv allahindlus. ICER QALY võrreldes päästva keemiaraviga saadi 230 682\$ (võidetakse 1,17 QALY) ning ICER QALY <50 000\$ saavutamiseks peaks ravimi hind langema 82% (taotleja sai ICER QALY 33 342\$ ja 2,48 QALY). Võrreldes Pola-BR-ga olid glofitamabi kulud väiksemad.

Šotimaa (SMC)⁶ toetab samuti glofitamabi kasutamist vastavalt ravimi näidustusele juhul kui ravimile pakutakse sobiv allahindlus. Taotleja sai ICER QALY võrdluses BR-iga 20 644£, Pola-BR-st oli glofitamab soodsam. Enim mõjutas kulutõhusust ajahorisont (10-aasta korral vs BR 37 733£ ja vs Pola-BR 2290£) ja pikaajalise remissiooni kõrvaldamine (vs BR 36 180£ ja vs Pola-BR 10 965£).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus glofitamabi ravi võrreldakse r/r DLBCL 3+ rea ravis BR-ga, Pola-BR-ga ja piksantrooniga. Glofitamabi efektiivsusandmed pärinesid põhiuuringust NP30179. Võrdlusravi andmed võeti kirjandusest ja teostati kaudne MAIC analüüs. Kasutati jaotatud elulemusmudelit, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist (progressioonivaba, progresseerunud haigus ja surm). Analüüs esitati Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti 60 aastat. Mudeli peamised efektiivsussidendid olid PFS ja OS. Analüüsi tulemused olid järgmised:

- **glofitamab vs BR:** võidetakse ■ QALY, ICER QALY xx eurot;
- **glofitamab vs Pola-BR:** võidetakse ■ QALY, ICER QALY ■ eurot;
- **glofitamab vs piksantroon:** võidetakse ■ QALY, ICER QALY ■ eurot.

Tervisekassal mudeli osas mõned tähelepanekud:

1. Mudelis kasutati 60 aastast ajahorisonti, kuid võttes arvesse taotluses toodud ravitava populatsiooni vanust (65–74 aastat) ning terve inimese keskmist oodatavat eluiga (2022. a oodatav keskmine eluiga sünnimomendil 78,10 aastat www.stat.ee andmetel), on nii pika ajahorisondi kasutamine ebarealistlik. Lisaks on uuringu NP30179 jälgimisaeg lühike (jälgimisaja mediaan < 2 aasta) ning pole teada pikaajalised suremuse andmed. Sobivam oleks kasutada 10-aastast ajahorisonti, mille mõju glofitamabi kulutõhususele hindas ka Šotimaa. Kanadale esitati mudel 20-aastase ajahorisondiga.
2. Taotleja eeldas, et glofitamabi kasutamisel saavutavad patsiendid pikaajalise remissiooni/suremuse, kuid uuringu NP30179 jälgimisaeg on lühike (jälgimisaja mediaan < 2 aasta), mistõttu on veel vara öelda, kas glofitamabi kasutamine annab pikaajalise efekti või mitte. Seetõttu on Tervisekassa hinnangul kohane seda efekti mitte arvestada. Ka Šotimaa hindas selle mõju glofitamabi kulutõhususele.
3. Taotleja eeldas, et glofitamabiga saavutatud PFS ja OS kasu ajas ei muutu (ei arvestatud *treatment waning* efekti), kuid kuna uuringu NP30179 jälgimisaeg on

⁵ <https://www.cadth.ca/glofitamab>

⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glofitamab-columvi-full-smc2614/>

lühike, muudab see eeldus glofitamabi kulutõhususe ebakindlamaks. Tervisekassa hinnangul oleks kohane hinnata ka *treatment waning* mõju glofiamabi kulutõhususele. Sellisel juhul eeldab mudel, et glofitamabi efekt hakkab vähenema alates kolmandast aastast ning kaob viiendaks aastaks täielikult.

- Mudel is on obinutuzumabi kuuri hinnaks märgitud ■ eurot. Obinutuzumabi 1 mg hind on hetkel teenuste 256R ja 257R korral 3,71 eurot, seega 1000 mg annus maksab Tervisekassale 3710 eurot.

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid sai Tervisekassa järgmised tulemused:

	glofitamab vs BR		glofitamab vs Pola-BR		glofitamab vs piksantroon	
	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY
Baasstsenaarium	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
2+3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
1+2+3+4	■	■	■	■	■	■

Kuna kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoterapia on sama tõhus kui pola-BR ravi, viis Tervisekassa läbi ka nende ravikulude otsese võrdluse. Vastavalt punktile 2 maksab glofitamabi 12 tsükli ravi Tervisekassale koos obinutuzumabi eelraviga ■ eurot. Polivy (poltuzumabvedotiin) soovitatav annus on 1,8 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga 6 tsükli vältel. Tervisekassa leidis, et glofitamabi ravi on Pola-BR ravist ■ euro võrra kallim:

	Ritüksimab	Bendamustiin	Polatuzumabvedotiin
mg*	675	324	140
1 mg hind	0,2790 €	■	■
1 ravitsükli kulu	188,33 €	■	■
6 ravitsükli kulu		■	

*arvutatud eeldusel, et patsient kaalub 75 kg

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja kirjeldab, et TAI andmetele tuginedes saab Eestis DLBCL-i esmasdiagnoosi ~100 patsienti aastas. Neist ~10% saab ainult sümptomaatilist ravi ja vähivastast ravi alustatakse ~90 patsiendil. Neist retsidiveerub ~40% ehk 36 juhtu. Neist umbes kolmandikule ehk 12 juhul on võimalik teha autoloogne siirdamine, haigus retsidiveerub pärast autoloogset siirdamist 50% juhtudest ehk 6 patsiendil. Autoloogse siirdamise kandidaadid ei ole 24 patsienti, neist 8-10-l on teise valiku ravi efektiivne ja 6-l patsiendil haigus retsidiveerub. Kokku jõuab kolmanda ravivalikuni 12 patsienti (6 autoloogse siirdamise järgselt ja 6 konventsionaalse ravi järgselt). Neist

on glofitamab-raviks sobilikud hinnanguliselt kaks kolmandikku ehk 8 patsienti. Kliinilises uuringus NP30179 oli patsientide poolt saadud ravitsükli arvu mediaan 5, maksimaalselt võib glofitamabi kasutada 12 tsükli (pikkus 8,5 kuud). Seega aastate jooksul patsientide arv ei summeeru ja patsientide arv peaks püsima samas suurusjärgus. Vastavalt punktis 2 toodud arvutustele maksab 8 patsiendi 5 tsükli ravi Tervisekassale ■■■ eurot (glofitamab ■■■ ja obinutuzumab ■■■ eurot) ning 12 tsükli ravi ■■■ eurot (glofitamab ■■■ eurot ja obinutuzumab ■■■ eurot).

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arvud ja prognoosid adekvaatsed.

Uus teenus asendaks osaliselt teenuskoodi 308R või 418R kasutamist (Pola-BR, BR ja piksantroni kasutamine väheneb). Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul kahaneb piksantroni ja BR kasutus kolmandas raviliinis tänu Pola-BR rahastamisele eeldatavalt marginaalseks. Piksantron ja BR on sisuliselt suboptimaalne ravi, mis on suunatud palliatsioonile ja mitte tervistumisele, mistõttu efektiivsemate ravivalikute olemasolul ei ole põhjust neid kasutada. Patsiendid, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, kuid on heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2), saavad alates jaanuarist 2024 teises reas BR asemel BR ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (ehk Pola-BR), mida kolmandas reas enam ei korrata. Seega jääks glofitamabi rahastusele võtmise korral r/r DLBCL kolmandas ravireas kasutusele eelkõige glofitamabi monoterapia. Pola-BR valik kolmandas raviliinis jääks üksikutele patsientidele, kes pole jõudnud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisele ja on teises raviliinis saanud muud ravi kui BR. Autoloogse siirdamise järgse retsidiivi korral on valik Pola-BR ja glofitamabi vahel, kus glofitamab-ravi võiks sobida kuni 2/3-le patsientidest.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui teenuse kasutamisel peetakse kinni rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks –

Kohaldamise tingimused peaksid olema vastavalt ravimi Columvi näidustusele ja NP30179 uuringule järgmised:

XXXX „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkliimfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg“

Tervisekassa võtab koodiga XXXR tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle glofitamabi monoterapia korral retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkliimfoomi raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) täiskasvanud patsientidelt pärast kahte või enam süsteemse ravi liini. Ravi teenuskoodiga XXXR on lubatud teostada maksimaalselt 12 ravitsükli ühe patsiendi kohta.

Kuna patsientidele tuleb enne Columviga ravi alustamist teostada eelravi obinutuzumabiga ja hetkel on obinutuzumab Eestis rahastatud follikulaarse lümfoomi (256R) ja kroonilise lümfoidse leukeemia (257R) näidustustel, oleks glofitamabi ühekordse eelravi jaoks vajalik luua obinutuzumabi kasutamiseks r/r DLBCL näidustusel samuti uus ravimiteenus:

YYYY „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravi obinutuzumabiga, 1000 mg“

Tervisekassa võtab koodiga YYYY tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) täiskasvanud patsientidelt pärast kahte või enamat süsteemse ravi liini. Ravi teenuskoodiga YYYY on lubatud raviarvel kodeerida maksimaalselt ühe korra ühe patsiendi kohta ja see on mõeldud teenuse XXXR eelraviks.

Teenuseid võib osutada piirkondlikus haiglas, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks.

5. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts
Teenuse alternatiivid	308R, 418R (Pola-BR, BR ja piksantroon)
Kulutõhusus	Hetkel ebasoodne, ICER QALY vs BR, vs Pola-BR ja vs piksantroon vastavalt ■■■ eurot. Lisaks on glofitamabi ravi Pola-BR ravist ■■■ euro võrra kallim, kuigi kaudne võrdlus näitab, et nad on r/r DLBCL ravis võrreldava efektiivsusega.
Omaosalus	Pole vajalik
Vajadus	Eeldatav patsientide arv aastas 8.
Teenuse piirhind	■■■ eurot
Kohaldamise tingimused	Vajalikud, välja toodud punktis 4.4.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■ eurot
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb glofitamabi monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide raviks, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida (alates kolmandasse raviritta). Difusne B-suurrakk-lümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide (NHL) histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-50% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. See on agressiivne lümfoom, mille ravita jätmine lõpeb enamasti kiiresti surmaga. Hetkel on patsientidele kolmandas ravireas kättesaadav piksantroon, BR ja pola-BR. Hetkel tõhusaim ravi on 3. reas Pola-BR. BR ja piksantroon on sisuliselt palliatiivsed. I/II

	<p>faasi põhiuuring NP30179 viitab, et glofitamabi monoterapiaga saavutab 39% patsientidest täieliku ravivastuse. 24 kuu vaheanalüüsis näitas, et täieliku ravivastuse saanud patsientidest oli elus veel 90% ja progressioonivaba 80%. Uuringu üheks miinuseks on võrdlusrühma puudumine. Kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoterapia on tõhusam kui piksantroon ja BR, kuid pola-BR raviga on tõhusus võrreldav. Ravimi kulutõhusus on hetkel ebasoodne. Lisaks on glofitamabi ravi Pola-BR ravist ■■■ euro võrra kallim, kuigi kaudne võrdlus näitab, et nad on r/r DLBCL ravis võrreldava efektiivsusega. Ravi vajab aastas ca 8 patsienti, mis maksab Tervisekassale ■■■ eurot.</p>
--	--